

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-165926

(43)公開日 平成6年(1994)6月14日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
B 01 D 71/68  
69/08

識別記号 庁内整理番号  
9153-4D  
9153-4D

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数11(全 13 頁)

(21)出願番号 特願平5-124863

(22)出願日 平成5年(1993)4月30日

(31)優先権主張番号 特願平4-137929

(32)優先日 平4(1992)4月29日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72)発明者 河田 一郎

岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ  
レ内

(72)発明者 岡本 健彦

岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ  
レ内

(72)発明者 赤須 弘幸

岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ  
レ内

(74)代理人 弁理士 杉村 晓秀 (外5名)

最終頁に続く

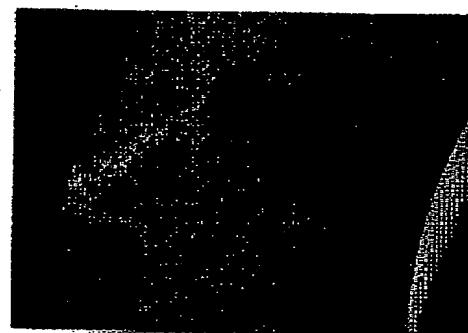
(54)【発明の名称】 ポリスルホン系中空纖維膜とその製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体適応性に優れ、かつ乾燥した後に透水性の低下のない、特に血液処理に適したポリスルホン系中空纖維膜とその製造方法を提供する。

【構成】 ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空纖維膜であって、該中空纖維膜はポリグリコール類を1重量%以上、ビニルピロリドン系ポリマーを1~8重量%含有し、かつ中空纖維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空纖維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍であるポリスルホン系中空纖維膜。

図面代替写真



(写真)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空纖維膜であって、該中空纖維膜はポリスルホン系ポリマーを主成分とし、少なくとも1重量%のポリグリコール類と1~8重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有し、かつ中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空纖維膜の内表面の上記緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍であることを特徴とするポリスルホン系中空纖維膜。

【請求項2】 上記ポリグリコール類がポリエチレンゴリコールである請求項1に記載のポリスルホン系中空纖維膜。

【請求項3】 上記ビニルピロリドン系ポリマーがポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・ステレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体およびこれらの変性ポリマーによる群から選ばれる請求項1または2に記載のポリスルホン系中空纖維膜。

【請求項4】 中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.5倍となるように、ポリスルホン系中空纖維膜を該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して調整する請求項6ないし9に記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項5】 中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも2.0倍である請求項1ないし4の何れかに記載のポリスルホン系中空纖維膜。

【請求項6】 ポリスルホン系ポリマーと重量平均分子量200~6,000のポリグリコール類および重量平均分子量が少なくとも10,000のビニルピロリドン系ポリマーとを混合溶解した製膜原液を環状オリフィスより吐出させる工程と、0.1~4重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有する溶液を上記吐出原液の環状の流れの内部に供給してポリスルホン系中空纖維膜を形成する工程と、該製膜されたポリスルホン系中空纖維膜を、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して、中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍となるように調整する工程とを含んでなることを特徴とするポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項7】 上記ポリグリコール類がポリエチレンゴリコールである請求項6に記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項8】 上記ビニルピロリドン系ポリマーがポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・ステレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体およびこれらの変性ポリマーによる群から選ばれる請求項6または7に記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項9】 上記ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液が水、アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、重量平均分子量600以下のポリエチレンゴリコールによる群から選ばれる少なくとも1種の液体である請求項6ないし9の何れかに記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項10】 中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.5倍となるように、ポリスルホン系中空纖維膜を該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して調整する請求項6ないし9に記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

【請求項11】 中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも2倍となるように、ポリスルホン系中空纖維膜を該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して調整する請求項6ないし10に記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はポリスルホン系中空纖維膜およびその製造方法、特に中空纖維膜の内表面の緻密層にビニルピロリドン系ポリマーを多量に存在させた、血液処理に適したポリスルホン系中空纖維膜およびその製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、選択透過性分離膜を用いた分離技術である限外濾過法、逆浸透法、気体分離法等が各種の

分野において実用化されており、その多様な用途に各々適する素材から作られた分離膜が上市されている。選択透過性分離膜の素材としては、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系、ポリビニルアルコール系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリオレフィン系などのポリマーが使用されている。中でもポリスルホン系ポリマーは、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐酸化性などの物理化学的性質が優れていることから、最近医療用、工業用分離膜の素材として注目されている。

【0003】 しかしながら、ポリスルホン系ポリマーは

疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は親水性ポリマーを素材とした選択透過性分離膜に比べて、水濡れ性が悪く、また乾燥すると性能が低下する。そこでポリスルホン系ポリマーからなる選択透過性分離膜に親水性を付与して水濡れ性を向上させるための検討がなされ、その一つの方法として、ポリスルホン系ポリマー等の疎水性ポリマーからなる分離膜に、ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマーを含有させた選択透過性分離膜とその製法が提案されている。

【0004】例えば特公平2-18695号にはポリスルホン、分子量10万以上のポリビニルピロリドンおよびそれらの共通溶媒からなる原液を紡糸して製造された、分離膜内に分子量10万以上のポリビニルピロリドンを5~70重量%含有させ、かつ11%以上の吸水能力を有するポリスルホン系分離膜とその製法が開示されている。特開昭61-93801号には疎水性ポリマー、親水性ポリマーおよびそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸することにより製造された、親水性ポリマーを1~10重量%含有させ、かつ3~10%の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維膜とその製法が開示されている。

【0005】特開昭61-238306号、同63-97666号にはポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒もしくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されている。また特開昭63-97205号、同63-97634号には、上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜に放射線処理および/または熱処理を施すことによって親水性ポリマーを不溶化する方法が開示されている。さらに特開昭63-99325号には上記製膜原液を用いて紡糸する際に、水溶性ポリマーを少なくとも5重量%含有する注入液を使用して内表面を滑らかとしたポリスルホン系中空糸膜が開示されている。

【0006】特開昭61-238834号、同63-99325号には、上記製造法により得られた平均孔径が500 オングストローム以上の細孔を持ち、かつ親水性ポリマーを3~30重量%含有する透水量が $1000 \text{ ml/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$ 以上であるポリスルホン系多孔膜が開示されている。特開昭61-402号、同62-38205号には、非対称構造を有する疎水性ポリマーからなる分離膜の緻密層側だけが、該疎水性ポリマーと親水性ポリマーとの混合物からなる分離膜が開示されている。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】上記ポリスルホン系分離膜は膜内に親水性ポリマーを存在させることにより疎水性のポリスルホン系分離膜に水濡れ性を付与し、かつ透水性能を向上させ、しかも、蛋白吸着等による膜の汚染が防止される等の優れた性能を有しているが、生体適合性についての十分な検討がなされておらず、抗血栓性の点で必ずしも満足されるものではない。

【0008】例えば特開昭61-93801号には血液処理に適

したポリスルホン系中空繊維膜が開示されている。かかる中空繊維膜について明細書中には補体活性を低く抑えることができる膜である旨の記載があるが、補体活性が低く抑えられるという特性は中空繊維膜が疎水性であることによってのみ発現される性質である。すなわち特開昭61-93801号に開示された中空繊維膜は血液が接触する内表面が十分に親水化されておらず、依然として疎水性が残っていることを示唆している。血液が接触する表面に疎水性が残っていると血小板が付着しやすい状態にある。いったん中空繊維膜の内表面に血小板が付着すると、血小板の凝集、崩壊により血液凝固系を活性化する物質が放出されて血液凝固が生じる。

【0009】また特公平2-18695号に開示されたポリスルホン系分離膜は11%以上の吸水能を有しているので、製膜後の保存中に空気中の水分を吸収する。そのため分離膜保存のために特別な設備が必要となる。また吸水能が高いことは、分離膜内のポリビニルピロリドンの存在量が多いため、分離膜の機械的性能が低下し、透水性能も低下する。

20 【0010】さらに特開昭61-238306号、特開昭63-99325号等で開示されたポリスルホン系分離膜の製法あるいは特開昭61-238834号等で開示されたポリスルホン系分離膜は、製膜原液に親水性ポリマーを添加しているため、特開昭61-93801号に開示されたポリスルホン系中空繊維膜と同様に分離膜の内表面を十分に親水化することができない。またかかる製法は500オングストローム以上の大きな孔を有する分離膜の製法に適しているが、血液透析用の分離膜の製法には適当でない。特開昭63-99325号に開示されたポリスルホン系分離膜の製法は内部凝固液中に水溶性ポリマーを含有させているが、このポリマーにより中空糸膜の内表面に平滑性を付与しているだけで中空繊維膜の内表面に水溶性ポリマーを残存させるものではない。

30 【0011】特開昭61-402号、同62-38205号に開示された非対称構造を有するポリスルホン系分離膜は緻密層のみが親水化されているだけなので、分離膜を乾燥すると透水性が著しく低下する。また、親水化されていない部分での蛋白吸着が生じる。

40 【0012】したがって、本発明の目的は従来のポリスルホン系分離膜の上記問題を解消した、生体適合性に優れ、かつ乾燥した後に透水性の低下のない、特に血液処理に適したポリスルホン系中空繊維膜を提供することにある。本発明の他の目的は、上記ポリスルホン系中空繊維膜の製造方法を提供することにある。

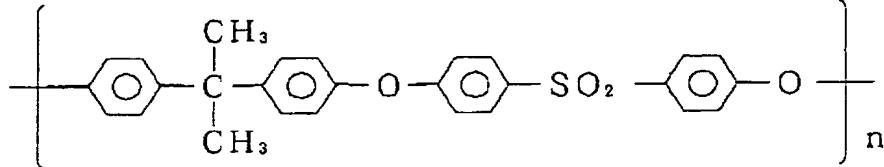
#### 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を達成すべく従来のポリスルホン系中空糸膜とその製造方法について検討したところ、意外にも中空糸膜にポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーを含有させ、かつ中空糸膜の内表面にビニルピロリドン系ポリマーを

多量に存在させると、ポリスルホン系ポリマーの優れた物理化学的性能と、ビニルピロリドン系ポリマーの優れた親水性の両方の性能を併せ持つ、特に抗血栓性に優れた中空纖維膜が提供できることを見出し、更に検討した結果本発明に到達したものである。

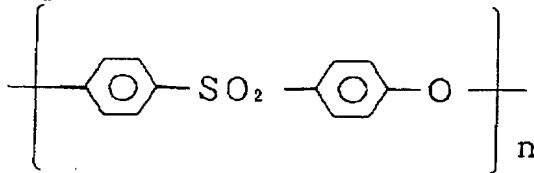
【0014】すなわち、本発明のポリスルホン系中空纖維膜は、ポリスルホン系ポリマーからなる、内表面に緻密層をもつ非対称構造の中空纖維膜であって、該中空纖維膜はポリスルホン系ポリマーを主成分とし、少なくとも1重量%のポリグリコール類と1~8重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有し、かつ中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10~60:40で、しかも中空纖維膜の内表面の上記緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍であることを特徴とする。

【0015】また本発明にかかるポリスルホン系中空纖維膜の製造方法は、ポリスルホン系ポリマーと重量平均分子量が200~6000のポリグリコール類および重量平均分子量が少なくとも10000のビニルピロリドン系ポリマーとを混合溶解した製膜原液を環状オリフィスより吐\*



【0019】

【化2】



【0020】原液中に含まれるポリスルホン系ポリマーの濃度は、目的用途に適合した特性を有する中空纖維膜の製造を可能とする濃度範囲であればよく、通常10~25重量%、好ましくは15~20重量%である。10重量%未満では中空纖維膜としての十分な強度を得ることができず、また実用的な中空纖維膜が形成できなくなる。また25重量%を越えると貫通孔が減少し膜の透過性能や透析性能の低下を引き起こすため実用的でない。

【0021】ポリグリコール類は、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらの共重合体、またはこれらのエステル、アミン、エーテル、アセタール誘導体で重量平均分子量が200~6000のポリマーが用いられる。本発明では、ポリグリコール類を原液中に添加するため次のような利点がある。まずポリグリコール

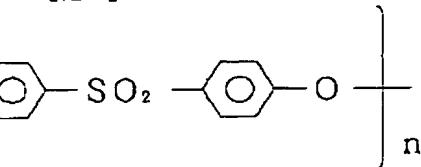
\*出させる工程と、0.1~4重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有する溶液を上記吐出原液の環状の流れの内部に供給してポリスルホン系中空纖維膜を形成する工程と、該製膜されたポリスルホン系中空纖維膜を、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液で処理して、中空纖維膜の内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍となるように調整する工程とを含んでなることを特徴とする。

【0016】本発明のポリスルホン系中空纖維膜を製造するために用いる原液は、基本的には、ポリスルホン系ポリマー、重量平均分子量が200~6000のポリグリコール類、重量平均分子量が少なくとも1万のビニルピロリドン系ポリマーおよびそれらポリマーの共通溶媒からなる4成分系で構成される。

【0017】ポリスルホン系ポリマーは、通常化学式(1)または化学式(2)で示される繰り返し単位からなるものであるが、アルキル系やスルホン基等の官能基を含んでもよい。

【0018】

【化1】



類の第1の作用は、ポリスルホンに対して貧溶媒の作用があるので微孔形成剤として有効で、これを添加するとミクロ相分離効果が向上して空孔率や表面開孔率の高い多孔性の膜が形成されやすくなり、優れた透過性能および透析性能を有する分離膜を得ることができる。

【0022】第2に微孔形成剤として通常用いられている水、アルコール類、グリセリン、無機塩類等と比べて原液の増粘効果があり、しかも添加量による粘度の急激な変化がないので中空纖維膜を製造するために好適な粘性を有する原液を容易に調製することができる。

【0023】第3に原液中にポリグリコール類を添加すると、後述するように膜内に残存させるビニルピロリドン系ポリマーの含有効率が向上する傾向が認められ、少ない添加量でも効率よくビニルピロリドン系ポリマーを中空纖維膜に含有させることができる。原液中にポリグリコール類を添加するとビニルピロリドン系ポリマーの含有効率が向上する理由は不明であるが、ポリグリコール類は他の微孔形成剤と比較して凝固の挙動が異なる、あるいは分散剤的な役割を果たす等の理由が考えられる。いずれにしてもビニルピロリドン系ポリマーが少ない添加量でも効率よく該ビニルピロリドン系ポリマーを中空纖維膜中に含有させることができるので、コスト

面やビニルピロリドン系ポリマーの含有比率調整の点で有利である。また、ビニルピロリドン系ポリマーの添加量を少なくできるので、原液粘度を糸が安定な範囲に抑えやすい。

【0024】第4に、原液中に添加したポリグリコール類は完全に除去されず若干量が膜内に残存するが、膜内にポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーとを共存させることで抗血栓性が増強される傾向が認められる。

【0025】このように、ポリグリコール類を用いることにより有利な点が多い。本発明において、上述の効果を効果的に発揮させるためには、原液中へのポリグリコール類の添加量は、ポリグリコール類の重量平均分子量、ポリスルホン系ポリマー濃度や溶媒の種類によって異なるが、ポリスルホン系ポリマーに対して50～300重量%、通常100～200重量%添加することが好ましい。

【0026】ビニルピロリドン系ポリマーは、主としてポリスルホン系中空纖維膜に残存して疎水性のポリスルホン系中空纖維膜に親水性を付与させるものであり、ポリグリコール類よりも重量平均分子量の大きいポリマー、通常重量平均分子量が少なくとも1万のポリマーが用いられる。かかるビニルピロリドン系ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ビニルピロリドン・スチレン共重合体、ビニルピロリドン・ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体等やこれらの変性ポリマーが挙げられる。

【0027】ビニルピロリドン系ポリマーは親水性効果を発揮する量を膜内に残存させる必要があるが、原液中にビニルピロリドン系ポリマーを大量に添加すると原液の粘度が急激に増加して中空纖維膜の製造が困難となったり、また、余剰のビニルピロリドン系ポリマーの抽出に時間がかかり、洗浄が不十分となりやすい。さらに中空纖維膜を乾燥させるとビニルピロリドン系ポリマーの中空纖維膜の外表面側へのマイグレーションが著しくなって中空纖維同士の膠着が発生し、中空纖維膜の取扱いやモジュール化時の障害となる。さらにビニルピロリドン系ポリマーの添加量が増加すると中空纖維膜中の含有重量比率が多くなって、ポリスルホン系ポリマーが持つ機械的強度、耐熱性、耐薬品性等の物理的及び化学的特性が損なわれるとともに、ビニルピロリドン系ポリマーの膨潤に伴う水透過性能あるいは透析性能の低下を引き起こすことになる。

【0028】したがってビニルピロリドン系ポリマーを原液中に大量に添加することは必ずしも好ましいことではない。原液中へのビニルピロリドン系ポリマーの添加量はポリスルホン系中空纖維膜に親水性を付与する最小限の量が好ましい。ビニルピロリドン系ポリマーの添加量はポリスルホン系ポリマーに対して2～30重量%、通常5～15重量%添加される。

【0029】溶媒は、ポリスルホン系ポリマー、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーを全て溶解するものであり、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジオキサン等の多種の溶媒、あるいは上記2種類以上の混合液からなる溶媒が用いられるが、特にジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドが好ましく用いられる。

【0030】上記組成の組み合わせにより、種々の性状をもつ原液を得ることができる。例えば、溶解性の低い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を多くすると、特定の温度以上、または特定の温度以下でも相分離する原液が得られる。この原液を用いて相分離温度付近で糸を紡ぐと精密濾過等に適した比較的ポーラスな孔を有する中空纖維膜が製造できる。逆に、溶解性の良い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を少なくすると比較的安定な原液性状となり限外濾過や透析等に適した緻密な膜が製造できる。

【0031】以上のように、上記組成の組み合わせにより、種々の性状をもつ原液を得ることができる。溶解性の低い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を多くすると、特定の温度以上、または特定の温度以下でも相分離する原液が得られる。この原液を用いて相分離温度付近で糸を紡ぐと精密濾過等に適した比較的ポーラスな孔を有する中空纖維膜が製造できる。逆に、溶解性の良い溶媒を用い、かつポリグリコール類の添加量を少なくすると比較的安定な原液性状となり限外濾過や透析等に適した緻密な膜が製造できる。

【0032】さらに原液のノズル吐出口での線速度に対する導糸速度の比（以下ノズルドラフトという）を変化させることにより膜内外表面層の微細孔の形状を変化させることもできる。ノズルドラフトを大きくすれば細長いスリット状の微細孔となりやすく、逆に小さくすれば比較的円形の微細孔となりやすい。しかし、極端にノズルドラフトを大きくしたり、また小さくすると製造が不安定となるので、ノズルドラフトは通常2～5の範囲に設定される。

【0033】また本発明においては、中空纖維膜内外表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率を向上させるためにビニルピロリドン系ポリマーを含有した内部凝固液を用いる。内部凝固液に使用される

ビニルピロリドン系ポリマーは、必ずしも原液に添加したものと同一である必要ではなく、種類が異なっていたり分子量の異なるものを使用してもよいが、重量平均分子量が小さいポリマーを用いると凝固時に膜内部に拡散しやすくなり、期待したほど内表面緻密層に存在する重量比率が向上しない場合がある。透析膜等の緻密な膜では重量平均分子量の小さいポリマーも使用できるが、一般的には重量平均分子量10万以上の高分子量のものを用いるほうが少ない添加量で効率よく内表面緻密層側に存在する重量比率のみを増加できるので好ましい。

【0034】内部凝固液としては水、アルコール類、グリコール類等のポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒または貧溶媒の単独や2種類以上の混合液にビニルピロリドン系ポリマーを添加した系が用いられる。更に、これらに溶媒を添加すると凝固速度が変化し孔径制御に役立つので好適である。溶媒を添加する場合は溶媒重量比率を10~90%、特に30~80%にすることが好ましい。10%以下は溶媒の効果が少なく、90%以上では凝固速度が非常におそくなるので紡糸が困難となる。また、塩化リチウム、塩化亜鉛、硝酸ナトリウム等の無機塩を添加すると表面開孔率が増加する等好ましい場合がある。内部凝固液に添加するビニルピロリドン系ポリマーは、通常0.1~4重量%が好ましい。0.1重量%以下では内表面緻密層中に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率増加の効果が不十分であり、4重量%を越えると余剰のビニルピロリドン系ポリマーの洗浄に時間がかかり経済的ではない。また、内表面緻密層中に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が過剰となり透過性や透析性能の低下等の問題が発生する恐れがある。したがって、添加量については、ビニルピロリドン系ポリマーの種類、重量平均分子量、原液中のビニルピロリドン系ポリマー含量等を考慮にいれて選択する必要がある。ただし、内部凝固液はビニルピロリドン系ポリマーが完全に溶解された溶液を使用する必要があり、この条件を満たす組成、濃度に設定しなければならない。

【0035】凝固液には水、アルコール類、グリコール類等のポリスルホン系ポリマーの非溶媒、または貧溶媒の単独、あるいは2種類以上の混合液、さらにこれらと溶媒との混合液が用いられるが、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒または非溶媒の作用のあるもので極性溶媒、ポリグリコール類及びビニルピロリドン系ポリマーと相溶性がある溶液であれば特に制限はない。

【0036】凝固浴で凝固した中空纖維膜は、次いで水洗または40~70℃以下の温水洗浄で溶媒、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーが抽出除去される。この際ポリグリコール類は大部分が、ビニルピロリドン系ポリマーは余剰分が抽出されるが、どちらも完全には抽出されず膜中に残存する。ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーが中空纖維膜中に残存する理由としては凝固の際に膜中に取り込まれ固定化されるためと

推測される。

【0037】次に、場合によっては80℃以上の熱水処理を行う。熱水処理を予め行っておくと、溶媒、ポリグリコール類、ビニルピロリドン系ポリマーの洗浄効率が向上する上に熱に対する安定性が向上し、たとえば100℃以上の高圧蒸気滅菌を行った際に中空纖維膜の収縮等が防止できるので有効である。

【0038】本発明では上記工程の後、さらに中空纖維膜をポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液によって処理し、膜全体、特に外表面側の余剰のビニルピロリドン系ポリマーの抽出除去を行う。貧溶媒作用を有する溶媒とは、ポリスルホン系ポリマーに対して溶解はしないが膨潤等の何らかの作用を有するもので、かつビニルピロリドン系ポリマーを溶解するものをいい、アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、重量平均分子量600以下のポリエチレングリコールの単独や混合液またはそれらの1重量%以上の水溶液が例示できる。また処理方法には、中空纖維膜を凝固して洗浄した後に引き続き抽出処理する方法と、膜を乾燥してモジュールを作製したのちにモジュール毎に抽出処理する方法があるが、例えば膜を乾燥させたときに中空纖維膜同士の膠着が発生しモジュール化時の障害となり得る場合は前者の方法を用い、膠着の問題はあまりなくモジュール化後の方が効率的である場合は後者の方法を用いるというように、製造条件、工程通過性、製造効率、コスト等を考慮して選択することができる。また、両方で処理することも可能である。該処理は製造安定性を向上し、さらにビニルピロリドン系ポリマーの含有量や分布状態を血液処理に適した状態に調節することを目的としているので、処理液組成や処理時間はこの点を充分考慮して設定する必要がある。

【0039】水洗、熱水洗処理、貧溶媒作用を有する溶液での処理等を行うと余剰のポリグリコール類やビニルピロリドン系ポリマーが抽出除去され、中空纖維膜中に取り込まれ固定化されたものだけが残存するため、使用時にこれらが溶出することはほとんどない。

【0040】本発明の中空纖維膜は、透析型人工腎臓装置承認基準に示された「透析器の品質および試験法」の透析膜の溶出物試験（以下これを人工腎臓承認基準と略称する）に記載されている方法により、溶出物の評価を行うと、紫外線吸収スペクトルとして、層長10mmで波長220~350nmにおける吸光度が0.1以下であり、そのままの状態でも人工腎臓承認基準に合格するものである。このように、本発明の中空纖維膜は、例えば、熱処理、アルカリ加熱処理、γ線処理等の従来公知の手段によりビニルピロリドン系ポリマーを架橋構造化し、水に対して不溶化する処理を行わなくても、血液処理装置、特に透析型人工腎臓に使用できる。

【0041】これらの処理を終えた中空纖維膜は、たとえば枠等に巻き取り、乾燥される。乾燥した中空纖維膜

11  
は束ねられ、その両端部はポリウレタンなどの熱硬化性ポリマーによりハウジングに固定されモジュール化される。該モジュールは、EOG滅菌、高圧蒸気滅菌等の公知の方法で滅菌処理された後、体液等の処理装置として、血液透析、血液濾過、血液濃縮などに供される。

【0042】上記製造方法により、ポリグリコール類を少なくとも1重量%、ビニルピロリドン系ポリマーを1～8重量%含有し、かつ中空纖維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90：10～60：40で、しかも中空纖維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1.1倍である、特に血液処理用に適したポリスルホン系中空纖維膜を得ることができる。

【0043】上記中空纖維膜中に存在するポリグリコール類の重量比率およびビニルピロリドン系ポリマーの重量比率はNMRによって決定され、中空纖維膜の内表面緻密層と外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率はX線光電子分光法(ESCA)によって決定される。また、中空纖維膜の抗血栓性の良否を判断する簡単な評価方法として、血液を流通させた後のモジュールを解体し、血栓によって閉塞している中空纖維膜の数を数える方法と、血小板損傷による放出因子である $\beta$ トロンボグロブリンの濃度の増加または血液凝固系の活性によって最終段階であるフィブリノーゲンがフィブリンとなるときに生成されるフィブリノペプタイドAの濃度の増加を測定する方法がある。

【0044】本発明のポリスルホン系中空纖維膜は以下の理由により、ポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーの両方を含む必要がある。すなわち、中空纖維膜がその内表面緻密層にビニルピロリドン系ポリマーをビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が15/85となるように含有し、かつポリグリコール類の含有比率が2重量%となるように紡糸したポリスルホン系中空纖維膜(A)と、該中空纖維膜(A)と同じ内表面緻密層における重量比率でビニルピロリドン系ポリマーを含むが、ポリグリコール類を含有しない中空纖維膜(B)を用いて、それぞれ膜面積が1.7m<sup>2</sup>の人工腎臓用モジュールを組み立てた後、同一の慢性腎不全患者の治療に適用した。使用後モジュールを解体し血液凝固によって閉塞した中空纖維の本数を数え閉塞率を比較すると、ポリグリコール類を含有した中空纖維膜を用いた人工腎臓(A)では閉塞率が5%に過ぎないが、ポリグリコール類を含有しない中空纖維膜を用いた人工腎臓(B)では閉塞率が65%となり、ポリスルホン系中空纖維膜中にビニルピロリドン系ポリマーとポリグリコール類とを共存させることが抗血栓性に対して極めて有効であることが示された。

【0045】更に、本発明のポリスルホン系中空纖維膜

には、少なくとも1重量%のポリグリコール類が存在する必要がある。1重量%未満では抗血栓性に問題があり血液処理用に適用することができない。

【0046】次にポリスルホン系中空纖維膜の内表面緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率は90：10～60：40であることを要する。即ち、上記比率を種々に変えて製造したポリスルホン系中空纖維膜を用いて有効膜表面積500cm<sup>2</sup>のミニモジュールを作成し、これらに新鮮な血液を流通させた。ミニモジュールを通過する血液中の $\beta$ トロンボグロブリンおよびフィブリノペプタイドAの濃度を、血液を流通させる血液回路のみのそれらの濃度(プランク)と対比した。少なくとも1重量%のポリグリコール類を含んでなる中空纖維膜については、内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が少なくとも10/90であれば、 $\beta$ トロンボグロブリンおよびフィブリノペプタイドAの濃度はそれぞれプランク濃度の110%以下及び120%以下であり抗血栓性に優れるのに対し、上記ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が10/90未満であれば、これら指標となる物質の濃度は、それぞれプランク濃度の350%及び400%になり、抗血栓性に劣る。血液流通後のミニモジュールを解体し、血栓によって閉塞している中空纖維膜の数を数えると、ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が少なくとも10/90であれば数%程度の中空纖維膜が閉塞してしののに対し、上記重量比率が10/90未満では50%以上の中空纖維膜の閉塞が観察された。一方、ビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率が40/60より大であれば、 $\beta$ トロンボグロブリンおよびフィブリノペプタイドAの濃度はプランク濃度の105%～110%であり、抗血栓性は維持されるが、親水性ポリマーの膨潤により透水性能は小さくなる。これらの点から、中空纖維膜が少なくとも1重量%のポリグリコール類を含有する場合に、優れた抗血栓性を有するために、血液が接触する中空纖維膜内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率を少なくとも10/90とする必要があり、透水性能や中分子量物質の透過性能を維持するためには内表面の緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーとポリスルホン系ポリマーの重量比率を40/60以下に抑える必要がある。

【0047】また、本発明の中空纖維膜においては、膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の1.1倍以上である。このように、ビニルピロリドン系ポリマーを中空纖維膜内表面緻密層に多量に存在させると、中空纖維膜の内外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が同じである従来の中空纖維膜に比べ透水性が3倍以上、イヌリンの

透過率が2倍以上と透過性能を格段に向上させることができる。また本発明の中空纖維膜はアルブミンがほとんど透過しない（透過率5%以下）シャープな分画性を有し、尿素などの低分子量物質のみならず、低分子量タンパク質である $\beta$ -2-ミクログロブリンに至るまで高い透析性能を有する。透過性能や透析性能が向上する理由は、ビニルピロリドン系ポリマーを膜全体に比較的均一に含有させるよりも内表面層に多量に存在させる方が、膜全体のビニルピロリドン系ポリマーの含有量を少なくできるのでビニルピロリドン系ポリマーの膨潤による透過抵抗を小さくできるためである。なお、中空纖維膜の抗血栓性に与える影響から、膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の1.5倍以上、特に2.0倍以上であることが好ましい。

【0048】さらに、親水性や優れた透水性能や物質の透過性能を有するためには、中空纖維膜全体に含有されるビニルピロリドン系ポリマーは1～8重量%、通常2～5重量%が好ましい。1重量%未満では親水性が不十分であり、8重量%を越えるとビニルピロリドン系ポリマーの膨潤に伴う透過性能や透析性能の低下が起り、更にはポリスルホン系ポリマーのもつ機械的強度、耐熱性、耐薬品性等の物理的または化学的特性が失われる。

【0049】本発明の中空纖維膜は、その内径が50～50 $\mu\text{m}$ 、膜厚が5～250 $\mu\text{m}$ である。内径が50 $\mu\text{m}$ 未満では圧力損失が大きく、500 $\mu\text{m}$ を越えるとモジュールが大きくなりすぎて取扱が不便である。また膜厚が5 $\mu\text{m}$ 未満では紡糸が困難でリークが発生し易く、250 $\mu\text{m}$ を越えると透水性や透析性が著しく低下する他、モジュールが大きくなり不経済である。

【0050】中空纖維膜の外表面層には0.05～1 $\mu\text{m}$ の微孔が多数存在し、内表面緻密層にはスリット幅0.001～0.05 $\mu\text{m}$ の多数のスリット状微孔を有している。また、断面構造は、内表面側に厚さ0.1～3 $\mu\text{m}$ の実質的に物質を分離する緻密層を有し、膜断面中央部に向かって孔径が徐々に拡大し、中央部は平均孔径1～5 $\mu\text{m}$ の網状組織、外表面側は平均孔径0.1～0.5 $\mu\text{m}$ の網状組織で構成された非対称の膜構造である。

【0051】外表面に孔の認められないような緻密層を有する中空纖維膜では、濾過速度が小さく、特に血液処理に用いた場合、濾過速度が遅くなるとともに、除去対象物質である低分子量タンパク質の透過性能や、分子量数千～1万付近の中分子量物質の透過性能も低くなり、また、尿素などの低分子量物質の透析性能も著しく低下するが、本発明のポリスルホン系中空纖維膜は内表面に緻密層、外表面に中央部よりは緻密な網状構造を有しているので、機械的強度に優れリークが発生しにくく、かつ優れた溶質透過性を保持することができる。

【0052】

【実施例】以下実施例により本発明をさらに具体的に説

明するが、本発明はこれにより何ら限定されるものではない。なお、透水性は有効長15cmの内圧型ラボモジュールを作成し、25℃、通水圧0.5Kg/cm<sup>2</sup>の条件で一定時間内に中空纖維膜を透過した水の量を測定し、算出した。

【0053】また中空纖維膜内に存在するポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーのそれぞれの重量比率は核磁気共鳴分析（NMR）法で測定した。また、中空纖維膜の内表面緻密層または外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率は、X線光電子分光（ESCA）法で次のようにして求めた。すなわちポリスルホン系ポリマーの硫黄（S）とビニルピロリドン系ポリマーの窒素（N）の存在比率を求め、このSとNの存在比率をポリスルホン系ポリマーの重量（W<sub>ps</sub>）とビニルピロリドン系ポリマーの重量（W<sub>vp</sub>）にそれぞれ換算し、内表面緻密層または外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率（R%）を次式（1）により算出した。

$$R (\%) = W_{vp} / (W_{ps} + W_{vp}) \times 100 \quad \dots (1)$$

【0054】また中空纖維膜の内表面緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率（R<sub>in</sub>）と外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率（R<sub>out</sub>）の比（P）は次式（2）により算出した。

$$P = R_{in} / R_{out} \quad \dots (2)$$

【0055】実施例1

ポリスルホン（アモコ社製、ユーデルP1700、以下「PS」と略称する）17重量%、ポリエチレンゴム（三洋化成工業社製、PEG 600、重量平均分子量600、以下「PEG」と略称する）12.75重量%、ポリビニルピロリドン（GAF社製、K-90、重量平均分子量120万、以下「PVP」と略称する）2.55%、ジメチルアセトアミド（以下、「DMA」と略称する）67.7%を混合し、加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。この原液を45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、内部凝固液としてDMA 40重量%、PVP 0.5重量%、水59.5重量%で構成される溶液と同時に50℃で吐出し、相対湿度80%、50℃に調整した空気中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12 m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄および90℃の熱水処理、90℃の6重量%グリセリン水溶液中に5分間の浸漬処理を行った後に枠に巻き取り、乾燥して外径280 $\mu\text{m}$ 、内径200 $\mu\text{m}$ の中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は

200 l/m<sup>2</sup>・hr・(kg/cm<sup>2</sup>)、膜中にPVPとPEGがそれぞれ5.5重量%、2.0重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は23/77、また内表面緻密層中のPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は2.0であった。また、人工腎臓承認基準により溶出物の評価を行ったところ、層長10mmで波長220nmの紫外線吸収スペクトルにおいて0.051の吸

光度を示し、この中空纖維膜は上記基準に合格した。

【0056】この中空纖維膜を9700本束ね有効膜面積 $1.7\text{m}^2$ の人工腎臓用モジュールを組み立て、該モジュールに各々エチレンオキサイドガス滅菌、高圧蒸気滅菌、 $\gamma$ 線滅菌を施した。これら滅菌済のモジュールをそれぞれ同一の慢性腎不全患者に適用し、残血状態（中空纖維閉塞による）の比較を行ったところ、エチレンオキサイドガス滅菌および高圧蒸気滅菌を施したものでは、中空纖維閉塞による残血が殆ど無かったが、 $\gamma$ 線滅菌を施したものでは明らかに多かった。なお、上記の中空纖維膜をクロロホルムに溶解すると、 $\gamma$ 線滅菌処理を施したもののみ不溶解成分が存在した。かかる不溶解成分は、PVPが架橋構造化したものと考えられ、これにより残血が多く、抗血栓性が低下したものと推定される。

#### 【0057】実施例2

PS 17重量%、PEG 20.4重量%、PVP 1.7重量%、DMA 60.9重量%を混合し、加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。この原液を45°Cにて16時間静置し、脱泡した後、外径 0.5mm、内径 0.25mm の環状ノズルより、DMA 40重量%、PVP 0.3重量%、水59.7重量%からなる内部凝固液とともに50°Cで吐出し、50°C、相対湿度80%に調整された空中に押し出し、ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/min の速度で50°Cの水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは 3.2 であった。次いで、60°Cの温水洗浄及び90°Cの熱水処理、90°Cの6重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径 280 μm、内径 200 μm の中空纖維膜を得た。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が皆無であり、安定に製造することができた。

【0058】この膜は、図1に示す10000倍の走査型電子顕微鏡写真（以下SEM写真と略称する）から、中空纖維膜の外表面層には0.05~1 μm の多数の微細孔が存在していることが確認された。また図2に示す10000倍のSEM写真から中空纖維膜の内表面緻密層には幅0.001~0.03 μm のスリット状の微細孔が多数存在していることが確認された。図3に示す1500倍の中空纖維膜の断面を示すSEM写真、図4に示す外表面側の断面を示す10000倍のSEM写真、図5に示す中央部の断面を示す10000倍のSEM写真および図6に示す内表面側の断面を示す10000倍のSEM写真より、内表面側に厚さが0.2~1 μm の緻密層が形成され、膜断面の中央部に向かって徐々に孔径が拡大し、膜の中央部は1~3 μm の網状組織、外表面側は0.1~0.3 μm の緻密な網状組織からなる層で構成された非対称構造の膜であることが確認された。得られた中空纖維膜の透水性能は $300 \text{l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPとPEGがそれぞれ3.5重量%、2.2重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は23/77、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は2.1であった。

#### 【0059】実施例3

PS 17重量%、PEG 34.0重量%、PVP 0.4重量%、DMA 48.6重量%を混合加熱攪拌して均一透明な製膜原液を調製した。この製膜原液を45°Cにて16時間静置し、脱泡した後、外径 0.5mm、内径 0.25mm の環状ノズルより、DMA 40重量%、ポリビニルピロリドン（GAF社製、K-120、重量平均分子量250万）1.5重量%、水58.5重量%からなる内部凝固液とともに50°Cで吐出し、50°C、相対湿度80%に調整した空中に押し出した。

10 ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/min の速度で50°Cの水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは 3.2 であった。次いで、60°Cの温水洗浄及び90°Cの熱水処理、90°Cの5重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後、枠に捲きとり、乾燥して外径 280 μm、内径 200 μm の中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $400 \text{l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.8重量%、2.2重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は32/68、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は16.5であった。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0060】実施例4

PS 17重量%、PEG 20.4重量%、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体（GAF社製、S630、以下「PVP/V A」と略称する）1.7重量%、DMA 60.9重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45°Cにて16時間静置し、脱泡した後、外径 0.5mm、内径 0.25mm の環状ノズルより、DMA 40重量%、PVP/V A 30 0.5重量%、水59.5重量%からなる内部凝固液とともに50°Cで吐出し、50°C、相対湿度80%に調整した空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/min の速度で50°Cの水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは 3.2 であった。次いで、60°Cの温水洗浄及び90°Cの熱水処理、30°Cの10重量%エタノール水溶液中に5分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径 280 μm、内径 200 μm の中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $480 \text{l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{kg/cm}^2)$ 、膜中にPVP/V AとPEGがそれぞれ3.2重量%、2.1重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVP/V AとPSの重量比率は21/79、内表面緻密層に存在するPVP/V Aの重量比率と外表面層に存在するPVP/V Aの重量比率の比は1.7であった。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0061】実施例5

PS 17重量%、PEG 10.2重量%、PVP 1.7重量%、DMA 71.1重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45°Cにて16時間静置し、脱泡した後、外径 0.5mm、内径 0.25mm の環状ノズルより、DMA 40重量

%、PVP 0.5重量%、水59.5重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の热水処理、80℃の8重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径280μm、内径200μmの中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $260 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.8重量%、1.9重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は15/85、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は1.9であった。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0062】比較例1

PS 17重量%、PEG 34.0重量%、DMA 49.0重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA 40重量%、水60重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の热水処理を行った後に、90℃のグリセリン10重量%水溶液に15分間膜を浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径280μm、内径200μmの中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $800 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ であった。

#### 【0063】比較例2

PS 17重量%、水1.0重量%、PVPを6.0重量%、DMA 76.0重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.5mm、内径0.25mmの環状ノズルより、DMA 40重量%、水60重量%からなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の热水処理、80℃の8重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径280μm、内径200μmの中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $80 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPが5重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は16/84、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は0.7であった。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が非常に多く、安定に製造することができなかった。

#### 【0064】比較例3

実施例2の原液を用い、DMA 40重量%、水60重量%か

らなる内部凝固液とともに50℃で吐出し、50℃、相対湿度80%に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、12m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.2であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の热水処理、90℃の6重量%グリセリン水溶液中に5分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径280μm、内径200μmの中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $600 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPとPEGがそれぞれ3.0重量%、2.1重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は8/92、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は0.8であった。

#### 【0065】比較例4

実施例2の方法で得られた中空纖維膜を60℃の温水洗浄し、90℃の热水処理を行った後、グリセリン水溶液中へ浸漬することなく、枠に捲きとり、乾燥して外径280μm、内径200μmの中空纖維膜を得たが、乾燥後の中空纖維膜同士の膠着が多く、安定に製造することができなかつた。また得られた中空纖維膜の透水性能は $125 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ と極めて低く実用上問題がある。

#### 【0066】実施例6

PS 17重量%、PEG 22.0重量%、PVP 1.7重量%、ジメチルホルムアミド59.3重量%を混合加熱攪拌して均一透明な原液を調製した。45℃にて16時間静置し、脱泡した後、外径0.7mm、内径0.3mmの環状ノズルより、ジメチルホルムアミド59.5重量%、PVP 0.5重量%、水40重量%からなる内部凝固液とともに30℃で吐出し、相対湿度80%、50℃に調整された空中に押し出した。ドライゾーン長10cmの空中走行後、10.5m/minの速度で50℃の水中に導いて凝固させた。この時のノズルドラフトは3.8であった。次いで、60℃の温水洗浄及び90℃の热水処理、75℃の7.5重量%グリセリン水溶液中に10分間浸漬した後に枠に捲きとり、乾燥して外径360μm、内径230μmの中空纖維膜を得た。得られた中空纖維膜の透水性能は $850 \text{ l/m}^2 \cdot \text{hr} \cdot (\text{Kg/cm}^2)$ 、膜中にPVPとPEGがそれぞれ2.7重量%、1.8重量%存在し、内表面緻密層に存在するPVPとPSの重量比率は20/80、内表面緻密層に存在するPVPの重量比率と外表面層に存在するPVPの重量比率の比は3.0であった。なお、この中空纖維膜は乾燥後の膠着糸が皆無であり、安定に製造することができた。

#### 【0067】実施例7

実施例2、3、5と比較例1～3で得られた中空纖維膜を970本束ね有効膜面積 $1.7 \text{ m}^2$ の人工腎臓用モジュールを組み立てた。これらはすべてウェット状態で高圧蒸気滅菌を行った。該モジュールを用いて、UF R（限外濾過速度）および透析性能を日本人工臓器学会の性能評価基準に基づいて測定した。またアルブミン、イヌリンのふるい係数の測定は、ハイパフォーマンスメンブレン研

究会に示された方法(腎と透析 別冊27 167 (1989))で行った。測定結果を表1に示す。表1から、実施例2、3、5は透析性能等すべてに優れ、しかも残血(中空纖維の閉塞による)が少なく抗血栓性に優れていた。一方比較例1は透析性能等すべてに優れているが、抗血\*

\* 案件に問題がある。また比較例2、3は透析性能が低く、かつ抗血栓性にも問題があった。  
【0068】  
【表1】

	C urea. (ml/min)	C inu. (ml/min)	S c Alb.	S c inu.	UFR 注1	残血状態 注2
実施例2	190	103	0.001	0.99	6.4	◎
実施例3	191	110	0.001	0.99	9.1	◎
実施例5	185	98	0.001	0.97	5.1	○
比較例1	195	128	0.002	0.99	17.5	×
比較例2	158	57	0.000	0.48	2.3	△
比較例3	192	89	0.000	0.95	12.1	×

## 【0069】

urea; 尿素、inu.イヌリン、Alb; アルブミン

注1) 単位: ml/(min · m<sup>2</sup> · mmHg)

注2) 残血: ◎; 残り無、○; 少 △; やや多い  
×; 多

## 【0070】

【発明の効果】以上のように、本発明のポリスルホン中空纖維膜は、特に生体適合性、延いては抗血栓性に優れるような親水性高分子の種類、含有量、存在形態を有し、さらに高い透水性、シャープな分画性を有しているので、本発明のポリスルホン系中空纖維膜を使用して液体処理を行うと、例えば、血液透析においては、優れた抗血栓性の効果により残血(中空纖維の閉塞による)がない、または非常に少ないので安全に透析治療が実施できる。また、持続的血液濾過(CAVH)のように長時間連続的に濾過を行う治療においては、少量のヘパリン投与で、血栓による中空纖維膜の閉塞がなく長時間安定して治療に用いることができ、さらに、中分子量物質は透過されるが、有用タンパク質であるアルブミンはほとんど除去されないので、血液の膠質浸透圧が維持可能で

ある。また本発明によるポリスルホン系中空纖維膜の製造方法は、原液の粘度調整が容易で、かつ中空纖維膜の

20 外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が低いため、中空纖維膜の製造工程において、中空纖維膜同士の膠着がなく安定に中空纖維膜を製造できる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例2で得られたポリスルホン系中空纖維膜の外表面層の構造を示す10000倍のSEM写真である。

【図2】上記中空纖維膜の内表面緻密層の構造を示す1000倍のSEM写真である。

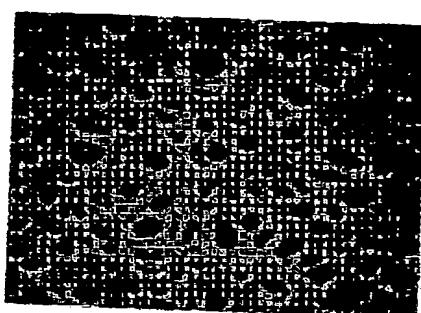
30 【図3】上記中空纖維膜の断面構造を示す1500倍のSEM写真である。

【図4】上記中空纖維膜の外表面側の断面構造を示す1000倍のSEM写真である。

【図5】上記中空纖維膜の中央部の断面構造を示す1000倍のSEM写真である。

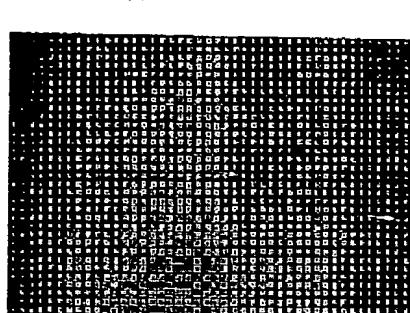
【図6】上記中空纖維膜の内表面側の断面構造を示す1000倍のSEM写真である。

【図1】



(写真)

【図2】



(写真)

【図4】



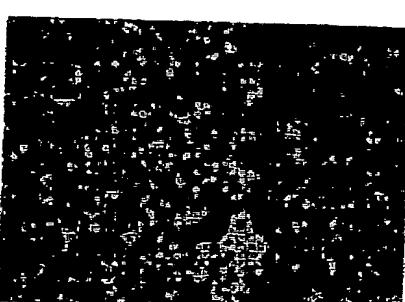
(写真)

【図3】



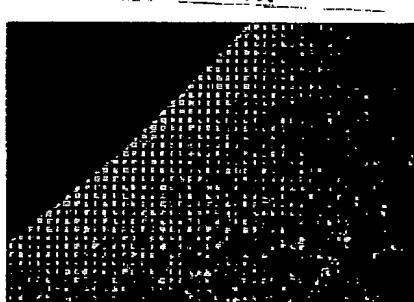
(写真)

【図5】



(写真)

【図6】



(写真)

フロントページの続き

(72)発明者 小松 賢作  
岡山県倉敷市酒津1621番地 株式会社クラ  
レ内

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第2部門第1区分

【発行日】平成11年(1999)7月27日

【公開番号】特開平6-165926

【公開日】平成6年(1994)6月14日

【年通号数】公開特許公報6-1660

【出願番号】特願平5-124863

【国際特許分類第6版】

B01D 71/68

69/08

【F I】

B01D 71/68

69/08

【手続補正書】

【提出日】平成10年6月5日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項9

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項9】 上記ポリスルホン系ポリマーに対して負

溶媒作用を有する溶液が水、アルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、重量平均分子量600以下のポリエチレングリコールよりなる群から選ばれる少なくとも1種の液体である請求項6ないし8の何れかに記載のポリスルホン系中空纖維膜の製造方法。

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2000-350926  
(P2000-350926A)

(43)公開日 平成12年12月19日(2000.12.19)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
 B 01 D 69/08  
 A 61 M 1/18  
 B 01 D 71/68

識別記号  
 500

F I  
 B 01 D 69/08  
 A 61 M 1/18  
 B 01 D 71/68

マーク<sup>\*</sup>(参考)

(21)出願番号 特願2000-134450(P2000-134450)  
 (62)分割の表示 特願平3-64760の分割  
 (22)出願日 平成3年3月28日(1991.3.28)

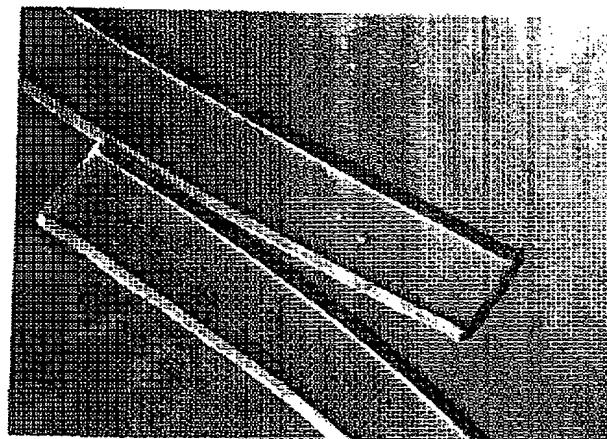
(71)出願人 000003159  
 東レ株式会社  
 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号  
 (72)発明者 田中 和美  
 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株  
 式会社滋賀事業場内  
 (72)発明者 小林 拓一  
 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株  
 式会社滋賀事業場内

(54)【発明の名称】 ポリスルホン系選択透過性中空糸膜

## (57)【要約】

【課題】本発明は、特に分子量の小さな物質の分離によって、医療や、食品工業などの分野で、水中への溶出物の少ない、分子量分画がシャープで、安心して使用できる中空糸膜を提供せんとするものである。

【解決手段】本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子が架橋され、水に不溶化していることを特徴とするものであり、かかる中空糸膜の製造方法は、ポリスルホン系樹脂と親水性高分子を含む紡糸原液を用いて形成された中空糸膜を飽和含水率以上の湿潤状態とした後、該湿潤状態を保持した状態で、放射線架橋することを特徴とするものである。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるリン酸のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $136 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $145 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項2】中空糸膜に存在する親水性高分子が、中空糸膜の内側表面近傍に偏在する請求項1記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項3】中空糸膜が、実質上アルブミンを透過させないことを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項4】親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおける尿素のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $166 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $172 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項5】中空糸膜に存在する親水性高分子が、中空糸膜の内側表面近傍に偏在する請求項4記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項6】中空糸膜が、実質上アルブミンを透過させないことを特徴とする請求項4または5に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項7】親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるクレアチニンのダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $142 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $149 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項8】中空糸膜に存在する親水性高分子が、中空糸膜の内側表面近傍に偏在する請求項7記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項9】中空糸膜が、実質上アルブミンを透過させないことを特徴とする請求項7または8に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項10】親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるビタミンB12のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $92 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $94 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項11】中空糸膜に存在する親水性高分子が、中空糸膜の内側表面近傍に偏在する請求項10記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項12】中空糸膜が、実質上アルブミンを透過させないことを特徴とする請求項10または11に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項13】親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおける生理食塩水の透水性能が、 $403 \text{ ml}/\text{hr}/\text{mmHg}$  ~  $955 \text{ ml}/\text{hr}/\text{mmHg}$  である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項14】中空糸膜に存在する親水性高分子が、中空糸膜の内側表面近傍に偏在する請求項13記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項15】中空糸膜が、実質上アルブミンを透過させないことを特徴とする請求項13または14に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、親水性高分子を含有しながらも、架橋されて不溶化し、高度に清浄化された高性能中空糸膜に関する。

## 【0002】

【従来の技術】疎水性の高分子であるポリスルホン系樹脂からなる膜は、その良好な機械的特性および耐熱性によってこれまで各分野において応用が展開されている。

【0003】ところが、該素材膜の特徴である強固な撥水性により、例えば、ある種の膜の様にオキシエチレンガス滅菌を実施するために、乾燥した膜の性能を発現させるためには、使用時に水と馴染ませる必要があり、膜中にグリセリンなどの親水性物質や界面活性剤等を含浸させるなどの手段がとられていた。また膜自体の親水化方法としても、これまでに種々の方法が検討され、耐汚染生の向上や、生体適合性の改善について提案されてきた。

【0004】一つの方法として、ポリマー自身を化学修飾によって、親水化しようとする試みが、濃硫酸によるスルホン化(特開昭55-36296)方法として示されている。しかしながら、この方法によってポリマーの親水化は果せているものの、実際の分離膜の性能・品質は回示されていず、またその製膜手段も明らかでない。

【0005】ポリスルホンと親水性高分子とのブレンドに関しては、その紡糸性を向上させるためにポリビニルピロリドンやポリエチレングリコール等の添加紡糸が検討されている(Journal Of Applied Polymer Science Vol.20, 2377-2394)。さらに同様の手法によって、シート状膜ではあるが、製膜後に親水性高分子を抽出・除去する方法(特開昭55-106243)も示されている。また特開昭58-104940には、膜中の親水性高分子を架橋剤や物理化学的触媒によって架橋固定する方法が示されているが

操作が繁雑なうえに、所期の膜性能を損なう恐れもあり、またその効果も十分とはいえない。特開昭61-93801には、親水性高分子の添加量を削減して、医療用途への応用を示してあるが、記載されているごとく、親水性高分子の完全な抽出・除去は困難である。

【0006】さらに、特開昭61-238306 や特開昭63-97205および特開昭63-97634には親水性高分子を、熱処理や放射線処理によって架橋固定する方法が示されているが、孔径の小さな、例えば実質的にアルブミンをリークさせないような膜を得るに至っていない。

【0007】一方、親水性高分子や化合物を膜表面に固定する方法が、特開昭62-11503、特開昭63-68646、特開昭62-125802などに開示されている。しかしながら、これらの方法は親水化が必ずしも充分でなかったり、実際の使用時における該膜からの親水性化合物の溶出が抑えられず、医療や高度な清浄度の要求される工業分野への適用が果たされていない。

#### 【0008】

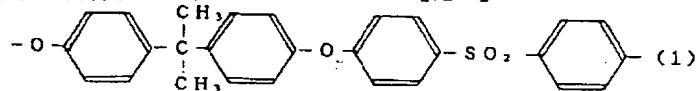
【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来技術の問題点を解消し、不要物質の除去・有用物質の分離・回収など、特に分子量の小さな物質の分離によって、医療や、食品工業などの分野で、水中への溶出物の少ない、分子量分画がシャープで、安心して使用できるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を提供せんとする。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、上述の目的を達成するために、つぎの構成を有する。

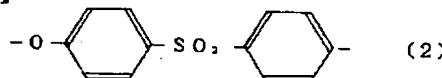
「(1) 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるリン酸のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $136 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $145 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。」

#### 【0010】(2) 親水性高分子を含有するポリスルホン \*



#### 【0017】

#### 【化2】



【0018】の繰り返し単位からなる樹脂であるが、官能基を含んでいたり、アルキル系の基を含むものでもよく、特に限定されるものではない。

【0019】かかる樹脂からなるポリスルホン系選択透過性中空糸膜は、製膜原液に親水性高分子を含有させた後、これを公知の方法により中空糸膜に製膜して製造される。すなわち、上述のポリスルホン系樹脂および親水

\* 系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおける尿素のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $166 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $172 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【0011】(3) 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるクレアチニンのダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $142 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $149 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【0012】(4) 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおけるビタミンB12のダイアリザンス ( $0.7 \text{ m}^2$  換算) が、 $92 \text{ ml}/\text{min}$  以上、 $94 \text{ ml}/\text{min}$  以下である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【0013】(5) 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子は架橋されて水に不溶化しており、かつ水を含有してヒドロゲル状態で膜構造中に存在し、さらに、モジュールにおける生理食塩水の透水性能が、 $403 \text{ ml}/\text{hr}/\text{mmHg}$  ~  $955 \text{ ml}/\text{hr}/\text{mmHg}$  である医療透析モジュール用ポリスルホン系選択透過性中空糸膜。」

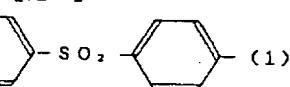
#### 【0014】

【発明の実施の形態】本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。

【0015】ここでいうポリスルホン系樹脂とは、式(1)もしくは式(2)から構成される。すなわち、

#### 【0016】

#### 【化1】



性高分子、さらにそれらを溶解する溶媒、および孔径制御のために水などの添加剤をくわえて、攪拌溶解し、均一な紡糸原液を得た後、該紡糸原液を公知の方法で中空糸に製膜するものである。

【0020】ここで親水性高分子としては、たとえばポリビニルピロリドン（以下PVPという）もしくはポリエチレングリコールなどの親水性に優れた高分子を使用することができる。

【0021】また、ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を共に溶解する溶媒としては、たとえば、ジメチルアセタミド（以下DMAcという）、ジメチルスルホキシド（以下DMSOという）あるいはN-メチルピロリ

ドンなどを、単独もしくは混合して使用することができる。

【0022】この場合、ポリスルホン系樹脂および親水性高分子の分子量、濃度あるいは溶媒の種類や組合せまたは添加剤の量などは、製膜性だけでなく、膜の性能や機械的性質に大きく影響するため、慎重に選択することが好ましい。

【0023】本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜を構成する際の紡糸原液におけるポリスルホン系樹脂の濃度は、好ましくは10～30重量%の範囲にあるのがよい。

【0024】特に本発明では、親水性高分子を多量に含みながらも、放射線架橋反応によって膜内部にしっかりと固定するため、膜に十分な親水性や、高い含水率を付与することが可能である。ただし、膜中の親水性高分子の膨潤によって、透過性にも影響してくるため、親水性高分子の量は、好ましくは膜中に1～20重量%、さらに好ましくは3～15重量%含まれるよう調整するのがよい。すなわち、紡糸原液中の親水性高分子の量は、好ましくは3～30重量%である。これを原液中の全ポリマーの割合でいうならば、好ましくは5～70重量%、さらに好ましくは15～50重量%である。かくして得られる該中空糸膜の吸湿率は好ましくは10～50重量%で、特に適当な透過性を兼ね備えた該中空糸膜の場合には、15～30重量%というさらに好ましい吸湿率を示し、なおかつ充分な親水性を有するものとなる。

【0025】次に、本発明に使用される親水性高分子の分子量について説明すると、一つには親水性高分子の脱離が、膜の細孔を形成する要因となる。分子量が大きくなると膜の孔径が大きくなり、特に中空糸内部に封入する注入液の凝固性が低い場合にその傾向が強くなる。その一方で分子量が大きい程、架橋反応が進みやすく、膜への固定が容易になる傾向がある。したがって、その分子量は、好ましくは1万～50万、さらに好ましくは3万～10万のものを使用するのがよい。

【0026】さらに中空糸内部に封入する注入液の組成は、その凝固性により、特に孔径制御に大きな役割を果たす。すなわち、凝固性が低い場合には、中空糸膜の内表面の孔径が大きくなり、透水性は高くなり、一方では、蛋白リークが生じてくる。また、凝固性が高い場合には、蛋白のリークはなくなるが、透水性が低くなってくる。したがって、中空糸膜の用途や目的に応じて、注入液の組成を変更するのが好ましい。

【0027】しかしながら、従来の中空糸膜に比較して、本発明による膜は、高い透水性を示すにも拘らず、蛋白のリークが認められない点に特徴を有する。これは、膜内表面近傍の緻密層に集中（偏って分布）させた親水性高分子によって、膜の透過バランスが改善されたためである。

【0028】また、本発明のポリスルホン系選択透過中

空糸膜は、高い透水性を有するにも拘らず、そのシャープな分子量分画によって、たとえばエンドトキシン除去フィルターのような、蛋白による目詰まりのない使用法においては、特にその特性を發揮する。すなわち、小さな膜面積のモジュールを用いても、回路の圧力損失を伴なうことなく高い除去性能を有し、エンドトキシンフリーの濾過液を供給することが可能になる。

【0029】本発明の中空糸膜は、上述のように設定された条件下で、環状スリット型口金から、通常は乾湿式紡糸法によって、吐出・凝固・水洗し、乾燥による膜性能変化を防ぐため、グリセリンなどの乾燥防止剤を付与して巻取り、所定の長さに切断した後、中空糸内部の封入液を脱液して糸束とする。

【0030】かかる中空糸膜を、放射線架橋するには、以下の方法が好ましく用いられる。

【0031】すなわち、（1）糸束の状態で放射線架橋処理する方法、（2）一旦モジュール化して放射線架橋処理する方法、などである。

【0032】この場合、架橋に必要な放射線の照射線量は10～50 KGyであり、これより低い場合には、充分な架橋反応が行なわれない傾向があり、また高すぎる場合には、中空糸膜の劣化が進行する傾向がある。

【0033】放射線による架橋処理を、糸束の状態で行なう場合には、付着したグリセリンが架橋反応の促進を阻害するため、該付着量を極力少なくするか、もしくはグリセリン処理を行なわずに架橋処理するのが好ましい。その場合、膜の性能が乾燥劣化してヒドロゲル構造が破壊されないよう、厳密な付着液管理の下に放射線架橋処理を行なう。その後、通常の糸束と同様の方法でモジュール化を行なう。

【0034】モジュール化の方法は、公知の手段によって行なう。

【0035】すなわち、通常は、ポリウレタン系のポッティング材を用いて、スチレン樹脂などのケースに糸束を挿入し、遠心ポッティングを行なうが、耐熱性のあるエポキシ樹脂やシリコン樹脂などのポッティング材で、AS樹脂やポリカーボネート樹脂などのケースを用いたり、あるいは糸束を立てた状態でその底部をポッティングする、いわゆる静置ポッティングを行なうこともある。いずれにしてもその目的、用途に応じたモジュール化を行なうのが好ましいが、本発明の特徴である親水性高分子の架橋・固定に必要な放射線などを透過することができる素材であればよい。その後、モジュールの端面を切断し、中空糸開孔部を整え、ヘッダー・パッキンなどを装着して、リークテストを行なう。

【0036】次に、中空糸膜内部に残存する微量の溶媒や、乾燥防止のために付与したグリセリンなどを水洗する。この時、膜中の親水性高分子については、後の架橋・固定によって不溶化するため、特に留意する必要はない。ただし、膜全体を充分な湿潤状態に保持するのが好

ましく、特に好ましくはモジュール内に水を充填した状態にしておく（飽和含水率以上にする）のがよい。通常、該中空糸膜の飽和含水率は400%前後であり、含水率をこれ以上に保持しておくのが好ましい。

【0037】飽和含水率は、中空糸膜を0.5Gで1分間遠心脱水した時の含水量の、130℃で5時間乾燥した後の中空糸膜重量に対する百分率（%）で表わされるものであり、後述の実施例では水を充填した状態にしているので、いずれも約1000%に保持されている。飽和含水率未満の状態では、後述の放射線による水溶性高分子の架橋を充分に行なうことができなくなり、水溶性高分子の架橋水不溶分が少なくなる傾向を示すので注意を要する。

【0038】本発明では、このようにモジュールを充分な湿潤状態に保持した後に、親水性高分子に放射線照射、特にγ線照射を行ない架橋・固定を行なう。この放射線による架橋反応は、従来の化学的な方法に比較して、格段に確実で均一に施されるものである。

【0039】この時、親水性高分子の架橋と同時にポリスルホン系樹脂やポッティング材およびケースなどの劣化を伴なうこともある。したがって、放射線照射量は、好ましくは10～50KGyの範囲で行なうのが好ましい。この放射線照射により若干の中空糸の伸度低下やヘッダー・ケースの着色が認められる場合もあるが、特に問題になる程度ではない。

【0040】かかる放射線照射により、該モジュールの滅菌を同時に行なうこともできる。この場合の滅菌可能な放射線照射量も、上述の架橋反応で使用する10～50KGyの範囲内であるが、実際の滅菌にあたっては、該モジュールにおいて、照射線量と滅菌効率（照射前の菌数に対する照射後の菌数の比）との関係を示すD値を測定して照射線量を設定するのが好ましい。

【0041】上述の放射線としては、γ線またはX線を用いることができるが、γ線が透過性や架橋のし易さなどの点から好ましい。X線としては設備的に有利な電子線変換X線を用いるのが好ましい。ただし変換X線の場合には、その透過性がγ線より劣るため、対象物の厚み、配置など、その照射方法を変更するのが好ましい。

【0042】かくして得られる親水性高分子が架橋・固定された中空糸膜は、透析型人工腎臓装置承認基準に示された「透析器の品質及び試験法」の透析膜の溶出物試験（以下人工腎臓基準という）に記載されている方法により、溶出物の評価をすると、紫外線吸収スペクトルとして、層長10mmで波長220～350nmにおける吸光度が0.1以下という優れた値を示すものである。

【0043】該モジュールをさらに清浄にする場合には、溶出物を含んだ充填液を一旦排出し、該モジュールを再度水洗する。そしてモジュール内に水もしくは、必要に応じて生理食塩水などを充填する。この時、滅菌効果を高めるために充填水中に過酸化水素を添加すること

も可能である。

【0044】このモジュールをポリエチレン袋などに封入シールを行ない、段ボールケースなどに梱包する。この状態で、放射線（γ線）照射による滅菌を行なうが、この場合にも、上述のD値を測定して適切な照射線量を設定する。この場合も照射線量が多すぎると、膜素材やケースなどの劣化を来たすため、適切な線量を照射するのが好ましい。

【0045】以上のように、本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜は、高い透水性を有しながら蛋白リークしないという優れた性能バランスを保持するために、原則的にはその製造過程に於いて乾燥は行なわない。

【0046】本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜は、上述のような方法で製造されるためか、ヒドロゲル状態という特徴ある形で完成される。すなわち、添加された親水性高分子が、膜全体に分散し、強固に絡みあつた状態で架橋・固定されているものである。このことは、該中空糸膜をDMAcに浸漬し、膜中のポリスルホン系ポリマーを抽出した後に、架橋された親水性高分子が中空糸状形態を保持した状態で、光学顕微鏡によって観察されることから明らかである。

【0047】この様に、親水性高分子を放射線架橋することによって、水に不溶化し、該膜からの溶出物を極端に減少させるとともに、膜に充分な親水性を付与することによって、溶質透過性の優れたヒドロゲル状選択透過中空糸膜として使用することが可能になった。

【0048】図1は、実施例6および比較例6の中空糸膜からの抽出液を、分光光度計UV-160（島津製作所製）で測定したときの紫外線吸収スペクトルである。図1の吸収スペクトルから明らかなように、比較例6の未架橋の中空糸膜からの抽出液の吸光度に比して、実施例6の架橋中空糸膜からの抽出液の吸光度は極めて低く、すなわち目標吸光度より低く、溶出物が格段に低減されていることがわかる。

【0049】図2は、架橋PVPを含有する本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜の水中での纖維形状を示した顕微鏡写真（50倍）である。図2のように、架橋PVPを含有する本発明の該中空糸膜は、水中でPVPが溶出することなく、中空糸形状を保持していることがわかる。

【0050】図3は、中空糸中に含有するPVPを架橋する前のポリスルホン系中空糸膜をDMAcに溶解したときの纖維形状を示す顕微鏡写真（50倍）である。図3から、ポリスルホンと同様にPVPも溶出して形態がくずれていることがわかる。

【0051】図4は、中空糸膜中に存在するPVPをγ線架橋した後の本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜をDMAc中で溶解したときの纖維形状を示す顕微鏡写真（50倍）である。図4から、ポリスルホンが溶解された後も、透明の架橋PVPはDMAcに溶解しな

いで中空糸形状を保持していることがわかる。

【0052】図5は、後述の図6の反対側（内側）の中空糸膜の繊維構造を超薄切片で観察したときの透過型電子顕微鏡写真（40000倍）である。図5から明らかなように、オスミック酸で染色されたPVP成分（黒色）が、中空糸内表面近傍に集中して存在していることがわかる。

【0053】図6は、中空糸膜の繊維構造を超薄切片で観察したときの透過型電子顕微鏡写真（40000倍）である。図6から、オスミック酸で染色されたPVP成分（黒色）が、中空糸膜の外表面近傍には稀薄にしか存在しないことがわかる。なお、灰色部分はポリスルホンである。

#### 【0054】

【実施例】以下、実施例によって具体的に説明するが、本発明がこれによって限定されるものではない。

【0055】中空糸膜の特性の評価は以下の方法によった。

〔溶出物量〕人工腎臓基準<透析膜の溶出物試験>による

膜1.5gを水150mLにいれ、70±5℃で1時間加温した試験液を、予め煮沸冷却した空試験液を対照として、層長10mmで波長220~350nmにおける紫外線吸光度を測定した。なお、紫外線吸光度（以下、単に吸光度と略す）は、通常220nmにおいて最も高くなるので、以下の吸光度は220nmでの値を示す。

〔DMAc不溶分〕120℃で5時間乾燥した膜1gをDMAc50mLとともに、回転子を用いて5時間充分な攪拌を行なってから、予め秤量したガラスフィルター(2G-2)で瀦過し、130℃で8時間乾燥して得られた固体分量の膜全量に対する割合（重量%）をDMAc不溶分とした。

〔含有PVP量〕元素分析計（柳本製作所製：CHNコードーMT-5）を用いて測定した総窒素量から含有PVP量を換算した。

〔架橋PVP量〕含有PVP量のうち、DMAc不溶分に満たない量を架橋PVP量とした。

〔架橋PVPの分散状態〕中空糸膜をDMAcに浸漬し、24時間放置した後の該膜を、光学顕微鏡で観察した。

【0056】また中空糸膜をオスミック酸染色し、超薄切片とした後、透過型電顕観察によって、PVPの分散状態をしらべた。

〔吸湿率〕五酸化リンのデシケータ中で恒量にした中空糸膜を秤量した後、湿度100%・25℃のデシケータ中で恒量にした中空糸を秤量し、ポリマー量に対する水分の百分率として算出した。

〔中空糸膜の透過性〕長さ15cmの中空糸30本を用いて、小型ガラス管モジュールを作成し、膜の外と内の圧力差、すなわち膜間圧力差、約100mmHgでの、水の透

過性（水UFRS : ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>）を算出した。

【0057】また、該モジュールに総蛋白濃度7.5g/dlの牛血漿を0.6ml/minで循環しながら、膜間圧力差50mmHgで1時間瀦過し、その平均瀦過量から牛血漿の透過性（牛血漿UFRS : ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>）を測定し、瀦液の蛋白質試験（アルブスティックス：マイルス・三共株式会社製）で、アルブミンのリーク程度を調べた。

【0058】さらに同様のモジュールを、ミオグロビン（分子量：16,800、60ppm）、ペプシン（分子量：35,000、300ppm）、牛アルブミン（分子量：67,000、300ppm）などの溶質水溶液を1.5ml/minの流量で循環させ、透過液の溶質濃度を測定して、各溶質の透過係数を算出した。

【0059】透過係数 = (透過液濃度 / 供給液濃度)

〔モジュールの透過性能〕中空糸5,000~9,000本からなる、膜面積が約0.7~1.2m<sup>2</sup>のモジュールを用いて、生理食塩水での水の透過性（生理食塩水UFRP : ml/hr/mmHg）を測定する。

【0060】次に、ヘマトクリット35重量%・蛋白濃度4.5g/dlの牛血を、200ml/minで循環しながら、該モジュールの最高透過性（プラトーUFR : ml/min）を測定する。さらに、膜間圧力差を変更して、牛血での透過性（牛血UFCO : ml/hr/mmHg）を測定する。この時の原血および瀦液のアルブミン濃度をBCG法で測定し、アルブミンの透過率（%）を測定する。実質的にアルブミンを透過しないとは、アルブミン透過率が5%以下であることを意味する。

【0061】一方、同様なモジュールを用いて、生理食塩水系で、尿素（1000ppm）・クレアチニン（200ppm）・リン酸（50ppm）およびビタミンB12（20ppm）のダイアリザンスを測定する。血液側の流量は200ml/min、透析液側流量は500ml/minとし、瀦過速度は10ml/minで行なった。

【0062】透過性能は中空糸・モジュールとも37℃で評価した。

〔エンドトキシン除去性能〕膜面積約0.7m<sup>2</sup>のモジュールを作製し、中空糸の外側から内側へ、水道水を約0.3μのフィルターで瀦過した液を、500ml/minの割合で供給する。この時の圧力損失を測定し、また供給液および透過液のエンドトキシン濃度をリムルステット法（和光純葉株式会社製）で測定し、エンドトキシン（ETと略す）除去率を算出する。

【0063】K(ET) = (A - B) / A × 100 (%)  
式中

K(ET) : ET除去率

供給液ET濃度 : A

透過液ET濃度 : B

実施例1

50 ポリスルホン(P-3500: AMOCO 社製) 18部とPVP

(K-30: 分子量4万:BASF社製)9部をDMAc43部とDMSO29部および水1部に加えて、80℃に保温しながら15時間攪拌溶解して紡糸原液を作成した。この紡糸原液は、25℃で58ポイズ(落球粘度:JIS-Z8803)の均一で澄明であった。

【0064】該紡糸原液を、外径0.35mmφ・内径0.25mmφ・注入孔径0.15mmφの環状スリット口金から、2.0g/minの割合で吐出し、同時に注入孔から水を1.3g/minの速度で注入した。乾式部分の長さは300mmで20℃の凝固浴(DMAc:水=20:80)に導き、凝固・水洗を行なった後、中空糸の抱液を70重量%のグリセリン水溶液に置換して、33ml/minの巻取速度でカセ状に巻取った。

【0065】得られた中空糸の水UFRSは780ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であった。牛血漿UFRSは36ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であり、濾液の蛋白質試験はーで、全くリークは認められなかった。

【0066】さらに、該中空糸から膜面積0.7m<sup>2</sup>のモジュールを作製し、該モジュールを35℃の温水で水洗した後、水を充填した状態で25KGyの線量でγ線照射した。このモジュールの中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.048であった。

【0067】さらに該モジュールの充填液を排出し、再度水洗を行なった後、ポリエチレン袋にシールし、製品モジュール用の梱包を施してから、線量25KGyのγ線照射滅菌を行なった。

【0068】得られたモジュールの生理食塩水UFRPは403ml/hr/mmHgで、牛血評価によるプラトーユーUFRは90ml/min、牛血UFCOは50ml/hr/mmHgと高い性能を示した。この時の濾液中のアルブミン透過率は0.21%で実質的にリークは認められなかった。また該モジュールのダイアリザンスは次の様であり、高い透過性能を有していた。

【0069】	尿素	クレアチニン	リン酸	VB12
	170	147	142	93

また、該モジュールから取り出した中空糸膜のPVP含有量は5.8重量%であった。さらに該中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.046でありながら、吸湿率は21.3重量%と高い親水性を示していた。

#### 実施例2

ポリスルホン(P-3500)18部とPVP(K-30)18部をDMAc38部とDMSO25部および水1部に加えて、80℃に保温しながら15時間攪拌溶解して得られた紡糸原液を用いて、実施例1と同様に紡糸した。

【0070】得られた中空糸を試験管に挿入し、水を充填した状態で25KGyの線量でγ線照射した。照射後の中空糸の水UFRSは360ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>で、牛血漿UFRSは23ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であった。この時の濾液の蛋白質試験は土で、ほとんどリークは認められなかつ

た。また中空糸膜中のPVP含有量は8.7重量%と非常に多いにも拘らず、該中空糸からの抽出液の吸光度は0.093と高い清浄性を有していた。

#### 実施例3

ポリエーテルスルホン(VICTREX 4800P:ICI社製)18部とPVP(K-30)9部をDMSO72.6部と水0.4部に加えて、80℃に保温しながら6時間攪拌溶解して紡糸原液を作成した。この紡糸原液は、25℃で104ポイズの均一で澄明であった。

【0071】該紡糸原液を用いて、実施例1と同様に水を注入液として紡糸を行なった。得られた中空糸の水UFRSは260ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であった。牛血漿UFRSは28ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であり、濾液の蛋白質試験はーで、全くリークは認められなかった。さらに、該中空糸を試験管に挿入し、水を充填した状態で25KGyの線量でγ線照射した。このγ線照射中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.064であった。この膜のDMAc不溶分は9重量%、吸湿率は32.7重量%と良好な親水性を保持していた。

#### 実施例4

ポリスルホン(P-3500)を4部と、同じくポリスルホン(P-1700:AMOCO社製)を12部、PVP(K-90:分子量36万:BASF社製)6部をDMAc47部とDMSO30部および水1部に加えて、80℃に保温しながら15時間攪拌溶解して紡糸原液を作成した。この30℃で64ポイズの紡糸原液を用いて、実施例1と同様に紡糸した。

【0072】得られた中空糸の水UFRSは180ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であった。牛血漿UFRSは26ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup>であり、濾液の蛋白質試験は土で、ほとんどリークは認められなかった。

【0073】この中空糸から膜面積0.72m<sup>2</sup>のモジュールを作製し、該モジュールを35℃の温水で水洗した後、水を充填した状態で25KGyの線量でγ線照射した。

【0074】このモジュールの中空糸膜からの抽出液の吸光度は0.047であった。さらに該モジュールの充填液を排出し、再水洗した後、線量25KGyのγ線照射滅菌を行なった。

【0075】得られたモジュールの生理食塩水UFRPは126ml/hr/mmHgで、牛血評価によるプラトーユーUFRは86ml/min、牛血UFCOは43ml/hr/mmHgと高い性能を示した。この時の濾液中のアルブミン透過率は0.26重量%で実質的にリークは認められなかった。また該モジュールのダイアリザンスも下記の様に高い値を示した。

【0076】	尿素	クレアチニン	リン酸	VB12
	167	144	138	94

50 また、該モジュールから取り出した中空糸膜の、DMA

c 不溶分は 1.3. 6 重量%で、吸湿率も 2.1. 3 重量%と高い親水性を示しながらも、該中空糸膜からの抽出液の吸光度は 0. 0 4 6 と溶出物レベルは低く、モジュールの充填液の吸光度は 0. 1 1 5 と高い清浄性を有していた。

#### 実施例 5

ポリスルホン (P-3500) を 1.8 部と、PVP (K-30) 9 部を DMAc 4.4 部、DMSO 2.8 部および水 1 部に加えて、80℃に保温しながら 1.5 時間攪拌溶解して得た紡糸原液を用いて、注入液組成を DMAc / 水 = 6.0 / 4.0 にした他は実施例 1 と同様に紡糸した。該中空糸から膜面積が 1. 1 4  $\text{m}^2$  のモジュールを作製し、水洗した後、水を充填した状態で 2.5 KGy の線量で  $\gamma$  線照射した。さらに該モジュールの充填液を排出し、再水洗した後、線量 2.5 KGy の  $\gamma$  線照射滅菌を行なった。

【0077】得られたモジュールの生理食塩水UFRPは 9.55 ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup> で、牛血によるプラトーユーUFR は 1.06 ml/min、牛血UFCOは 7.2 ml/hr/mmHg と高い性能を示した。この時の濾液中のアルブミン透過率は 0.26% で実質的にリークは認められなかった。また該モジュールのダイアリザンスも高い値を示した。

#### 【0078】

尿素	クレアチニン	リン酸	VBL2
190	175	172	125

該中空糸膜からの抽出液の吸光度は 0. 0 3 7 と溶出物レベルは低く、モジュールの充填液の吸光度は 0. 1 1 9 と高い清浄性を有していた。

#### \* 実施例 6

ポリスルホン (P-3500) を 1.5 部と、PVP (K-30) 9 部を DMAc 4.5 部と DMSO 3.0 部および水 1 部に加えて、溶解して得た紡糸原液を、実施例 1 と同様に紡糸した。

【0079】得られた中空糸の水UFRS は 9.50 ml/hr/mmHg/m<sup>2</sup> であった。牛血漿による濾液の蛋白質試験は一で、全くリークは認められなかった。

【0080】さらに、該中空糸から膜面積 0. 6 7  $\text{m}^2$  のモジュールを作製し、水洗した後、水を充填した状態で 2.5 KGy の線量で  $\gamma$  線照射した。

【0081】このモジュールの中空糸膜からの抽出液の吸光度は 0. 0 5 3 であった。さらに該モジュールの ET 除去性能を評価したところ、0. 6 7  $\text{m}^2$  と低い膜面積にも拘らず、5.00 ml/min 通液時の圧力損失は 9.8 mmHg であった。

【0082】また、ET 濃度 6.6 pg/dl の供給液から ET 濃度 0. 0 1 pg/dl 以下の透過液を得ることができ、ET フィルターとして優れた性能を示した。

#### 実施例 7

実施例 6 で得られた中空糸を用いて、有効長 9 cm、膜面積 2.2 cm<sup>2</sup> の小型モジュールを作成し、各溶質の透過係数を測定した。その結果、下表のように極めて分画がシャープな膜が得られていることがわかった。

#### 【0083】

濃度 (ppm)	透過係数
6.0	0. 9 5 6
3.0 0	0. 5 2 9
3.0 0	0. 1 1 1

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】この図は、実施例 6 および比較例 6 のそれぞれの中空糸膜からの抽出液を、分光光度計 UV-160 (島津製作所製) で測定した紫外線吸収スペクトルを示したものである。

【図 2】この図は、架橋 PVP を含有する本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜の水中での纖維形状を示す顕微鏡写真である。

【図 3】この図は、含有 PVP を  $\gamma$  線架橋する前のポリスルホン系中空糸膜の DMAc 中での纖維形状を示す顕微鏡写真である。

【図 4】この図は、含有 PVP を  $\gamma$  線架橋した後の本発明のポリスルホン系選択透過性中空糸膜を DMAc 中でポリスルホンを溶解したときの、不溶の  $\gamma$  線架橋 PVP からなる中空糸膜の纖維形状を示す顕微鏡写真である。

【図 5】この図は、中空糸膜の内表面の纖維構造を超薄切片で観察した透過型電子顕微鏡写真である。

【図 6】この図は、中空糸膜の外表面の纖維構造を超薄切片で観察した透過型電子顕微鏡写真である。

市販の PMMA (ポリメチルメタクリレート) 中空糸膜を用いて、実施例 7 と同じモジュールを作成して、同じ測定をした時の各溶質の透過係数は、それぞれミオグロビン 0. 7 7 、ペプシン 0. 2 3 、アルブミン 0. 1 7 であった。

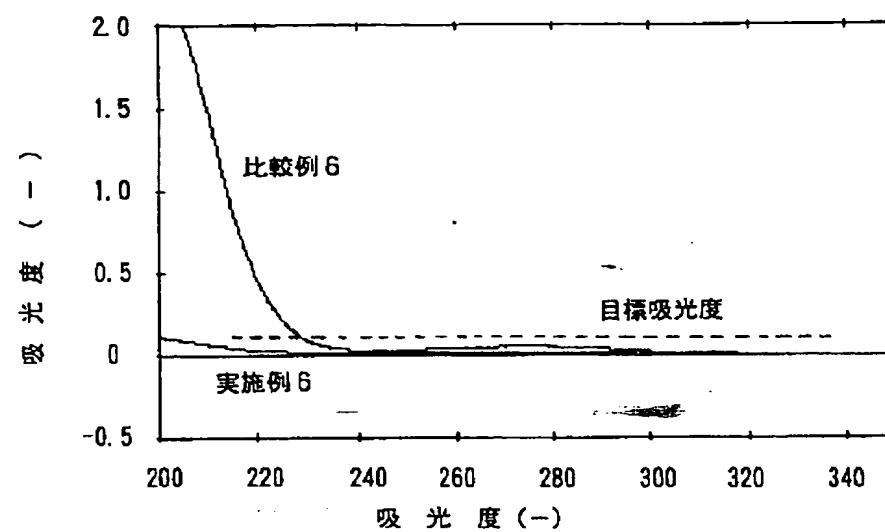
#### 比較例 1 ~ 6

実施例 1 ~ 6 で得られた未架橋の中空糸膜からの抽出液の吸光度は、それぞれ 0. 2 6 5 、 1. 0 2 0 、 0. 3 1 6 、 0. 7 4 9 、 0. 2 7 1 、 0. 4 9 3 と高い値を示し、膜からの PVP 溶出が抑えられず、人工腎臓基準に不合格であり、清浄性が要求される用途には適さないものであった。

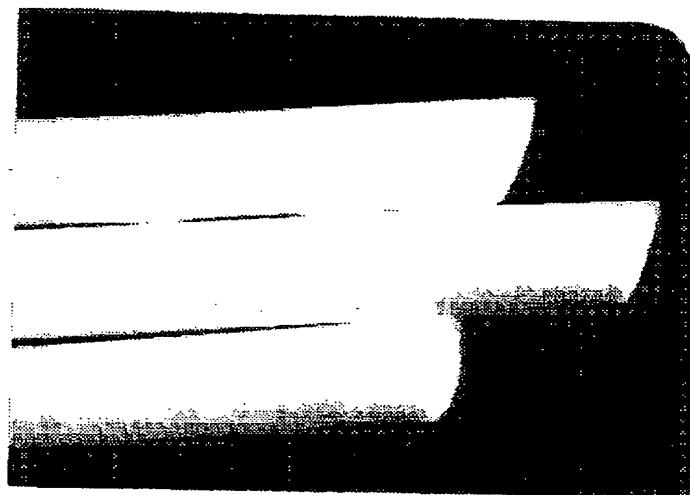
#### 【0084】

【発明の効果】本発明によれば、膜からの溶出物流出などの懸念なく、膜に対して充分な親水性を与える親水性高分子の添加が可能であり、しかも、本発明の中空糸膜は、優れた濾過性能と清浄性を併せて必要とする医療や医薬・食品などその他の膜分離分野に好適に使用できる。

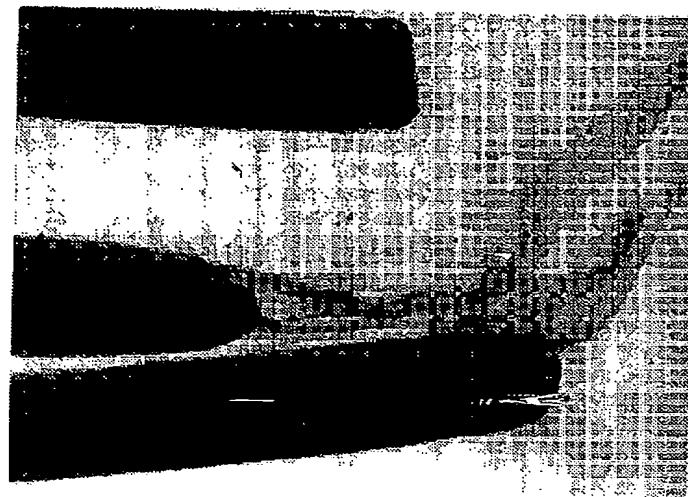
【図1】



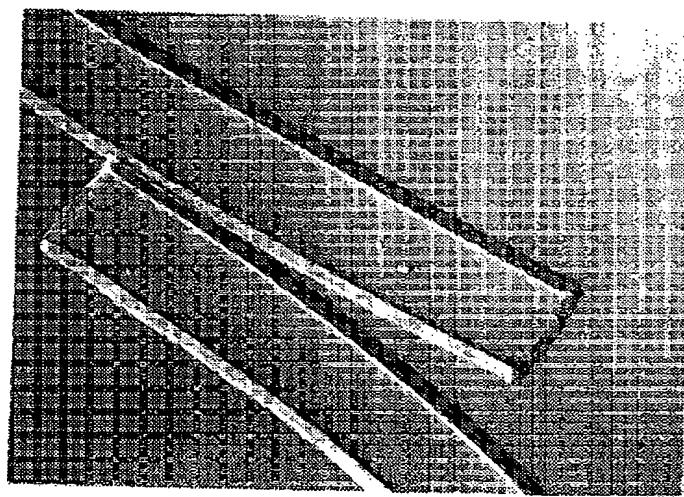
【図2】



【図3】

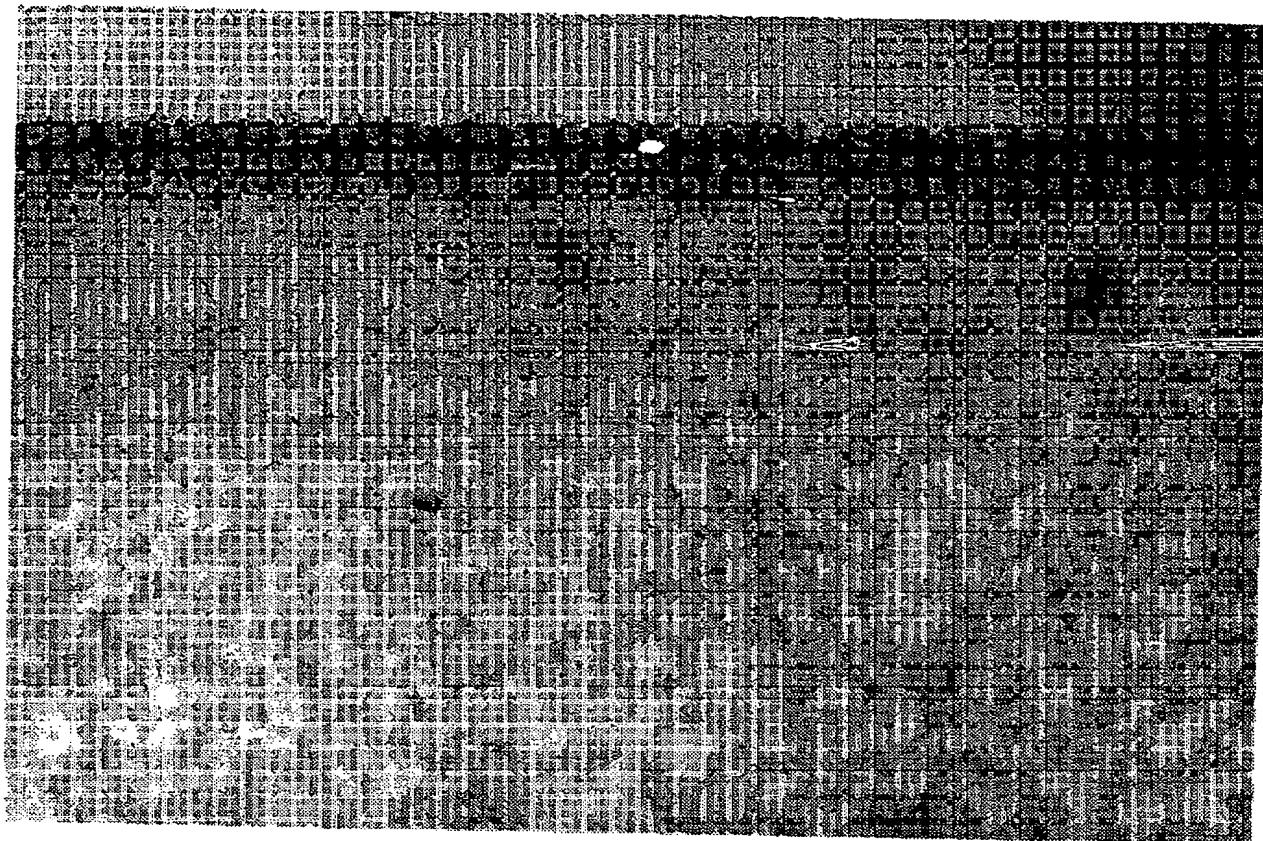


【図4】

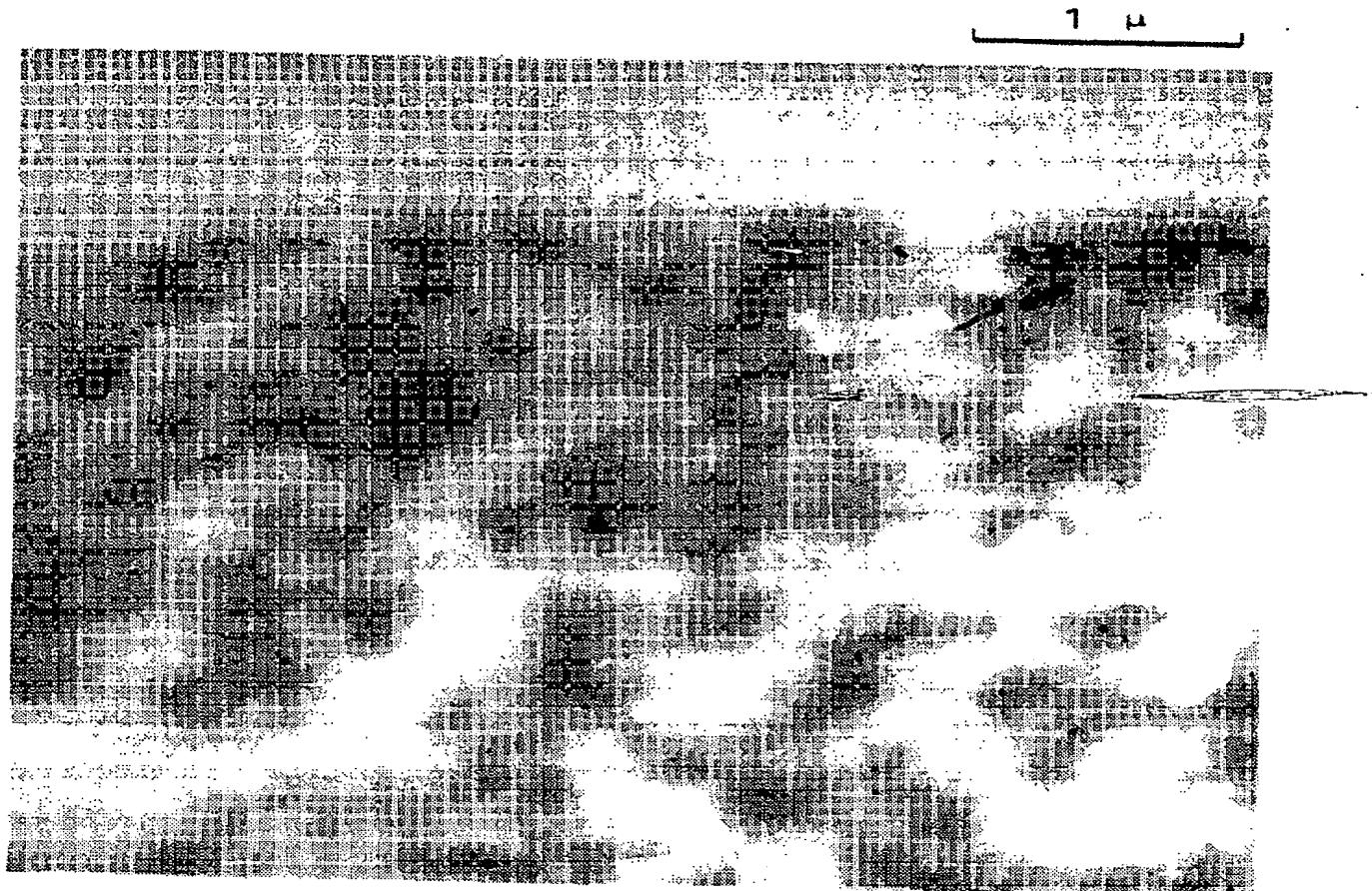


【図5】

1 μ



【図6】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**